

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑪ DE 29 36 046 A 1

⑤ Int. Cl. 3:
C 07 J 53/00
A 61 K 31/705

②① Aktenzeichen: P 29 36 046.1-42
②② Anmeldetag: 6. 9. 79
④③ Offenlegungstag: 19. 3. 81

⑦① Anmelder:
Dr. Falk GmbH & Co Pharm. Präparate KG, 7800 Freiburg,
DE

⑦② Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

④ Carbenoxolon-Carnosin-Salz, pharmazeutische Zubereitungen daraus und die Verwendung desselben für
entzündungshemmende pharmazeutische Zubereitungen

DE 29 36 046 A 1

29 36 046 A 1

2
- x -

Dr. Falk GmbH & Co. Pharm.Präparate KG, 7800 Freiburg

Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz, pharmazeutische Zubereitungen
=====

daraus und die Verwendung desselben für entzündungs-
=====

hemmende pharmazeutische Zubereitungen
=====

- B e s c h r e i b u n g -

Die Erfindung betrifft das Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz (18 β -Glycyrrhetinsäure-hydrogensuccinat-di-Carnosin-Salz = 18 β -Glycyrrhetinsäure-semi-bernsteinsäureester-di-(N- β -alanyl-L-histidin)-Salz) der Formel $C_{34}H_{50}O_7 \cdot (C_9H_{14}N_4O_3)_2$. Die Verbindung ist ein weißes Pulver ohne Geschmack, löslich in Wasser und 90%-igem Äthanol. Sie ist unlöslich in Isopropylalkohol, Chloroform und Äther. Der Schmelzpunkt beträgt unter Zersetzung 236 - 238 °C. Die Salzbildung erfolgt in üblicher Weise durch Zusammenbringen von 1 Mol Carbenoxolon und 2 Mol Carnosin.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindung enthalten.

Erfindungsgemäß wird für das Carbenoxolon als kationischer Lösungspartner anstelle von z.B. Natrium, das bisweilen als pharmakologisch inert zu bewerten ist, das physiologischerweise vorkommende Peptid alkalischen Charakters, das Carnosin (N- β -Alanyl-L-Histidin) als Kation zur Salzbildung und Wasserlöslichmachung des lipophilen Carbenoxolon (18 β -Glycyrrhetinsäure-hydrogensuccinat) eingesetzt.

Die antiinflammatorischen, antiallergischen Eigenschaften des Carnosins sind identisch mit denen, die von den Therapiemaßnahmen für die Indikationsstellung des Carbenoxolons - bislang als Natriumsalz - gefordert werden. Carnosin wirkt granulationsfördernd und nicht immunsuppressiv. Die erfindungsgemäße Verbindung ermöglicht die gleichzeitige Applikation zweier synergistischer Wirkungs-

mechanismen in einer Verbindung.

Galenisch sind mit der kolloidal-wasserlöslichen Verbindung, entstanden aus einer sehr wasserlöslichen Substanz (Carnosin) als Kation und einem wasserunlöslichen, lipophilen Wirkstoff aus der Triterpenreihe (Carbenoxolon) als Anion, optimale Zubereitungen zur Applikation auf Schleimhäuten und zur Wundbehandlung herstellbar. 8 %-ige wäßrige Lösungen weisen z.B. einen pH-Wert von 7,6 auf und besitzen die Eigenschaft der Gelbildung; dies ermöglicht Zubereitungen von Schleimkonsistenz, die wiederum optimal auf wäßrigen Untergrund aufgebracht werden können und dort (Schleimhäuten oder Wundflächen) ausreichende Verweilzeiten zeigen, ohne vorher abgeschwemmt zu werden. Insoweit sind seither übliche Zusätze von Haftkolloiden, die die Wirkstoffdiffusion einschränken, überhaupt nicht mehr oder nur in geringen Mengen notwendig.

Die anzuwendenden Mengen gehen von 0,5 bis 100 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzubereitung. Die Menge 100 % gilt für pulverförmige Substanz zum Einnehmen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen kommen, wie gesagt, für die Wund-, Schleimhaut- und Ulcera-Behandlung in Frage. Insbesondere kommen sie als Wundsalbe bei Entzündungen oder auch als Hämorrhoiden-Suppositorien, als Lösungen oder Sprays bei Decubitus, als Salben für die Odontologie, als Salben für die Ophthalmologie, als Lösung zur Spülung der Gallenwege und des Intestinaltraktes sowie als Pulver zum Einnehmen bei Entzündungen und Ulcera des Gastro-Intestinaltraktes zur Verwendung.

Im folgenden werden Beispiele für die einzelnen Verwendungszwecke gegeben.

Beisp.1) Wundsalbe bei Entzündungen (auch Hämorrhoiden-Suppositorien)

5,0 g Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz
 2,0 g Dexpanthenol
 8,0 g Harnstoff
 1,0 g Hexachlorophen

ad 100 g Polyaethylenglycolsalbe (od. Suppo-Masse)

Beisp.2) Lösung od. Spray bei Decubitus

7,0 g Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz
 2,0 g Dexpanthenol
 2,0 g Glycerin
 0,7 g Hexachlorophen
 50,0 g Aethanol
 1,0 g p-Aminobenzoessäureäthylester

ad 100 g Aqua ad iniectabilia

Beisp.3) Salbe für die Odontologie

3,0 g Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz
 1,0 g Dexpanthenol
 1,0 g Ascorbylpalmitat
 0,2 g Hexachlorophen
 0,01 g EDTA-Natrium

ad 100 g Salbengrundlage

Beisp.4) Salbe für die Ophthalmologie

0,2 g Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz
 0,5 g Dexpanthenol

ad 10,0 g Vaselinum ophthalmicum

Beisp.5) Lösung zur Spülung der Gallenwege und des Intestinal-
traktes

10,0 g Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz
 8,5 g Natriumchlorid
 0,3 g Kaliumchlorid
 2,0 g Dexpanthenol

ad 1000 ml Aqua ad iniectabilia

Beisp.6) Pulver zum Einnehmen bei Entzündungen u. Ulcera des
Gastro-Intestinaltraktes

0,600 g Carbenoxolon-di-Carnosin-Salz

zu teilen in 10 Einzelportionen in Kapseln zum Ein-
nehmen

THIS PAGE BLANK (USPTO)